

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gardasil®, Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Humaner Papillomvirus-Impfstoff [Typen 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorbiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (0,5 ml) enthält ca.:

Humanes Papillomvirus¹-Typ 6

L1-Protein^{2,3} 20 Mikrogramm

Humanes Papillomvirus¹-Typ 11

L1-Protein^{2,3} 40 Mikrogramm

Humanes Papillomvirus¹-Typ 16

L1-Protein^{2,3} 40 Mikrogramm

Humanes Papillomvirus¹-Typ 18

L1-Protein^{2,3} 20 Mikrogramm

¹Humanes Papillomvirus = HPV

²L1-Protein in Form von virusähnlichen Partikeln, hergestellt in Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Stamm 1895)) mittels rekombinanter DNA-Technologie

³adsorbiert an amorphes Aluminiumhydroxyphosphatsulfat-Adjuvans (225 Mikrogramm Al)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Vor dem Schütteln kann Gardasil® möglicherweise als klare Flüssigkeit mit einem weißen Niederschlag vorliegen. Nach gründlichem Schütteln ist Gardasil® eine weiße, trübe Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Gardasil® ist ein Impfstoff zur Prävention von hochgradigen Dysplasien der Zervix (CIN⁴ 2/3), Zervixkarzinomen, hochgradigen dysplastischen Läsionen der Vulva (VIN⁵ 2/3) sowie von äußeren Genitalwarzen (Condylomata acuminata), die durch die Typen 6, 11, 16 und 18 des humanen Papillomvirus (HPV) verursacht werden.

Die Indikation beruht auf dem Nachweis der Wirksamkeit von Gardasil® bei erwachsenen Frauen von 16 bis 26 Jahren und dem Nachweis der Immunogenität von Gardasil® bei Kindern und Jugendlichen von 9 bis 15 Jahren. Die protektive Wirksamkeit bei Männern wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Gardasil® sollte ggf. entsprechend offiziellen Impfpfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Grundimmunisierung besteht aus 3 Einzeldosen zu je 0,5 ml, die gemäß folgendem Schema verabreicht werden: 0, 2, 6 Monate.

Sollte ein hiervon abweichendes Impfschema erforderlich sein, ist die zweite Dosis frühestens einen Monat nach der ersten und die dritte frühestens drei Monate nach der zweiten Dosis zu verabreichen. Alle drei Do-

sen sind innerhalb von 12 Monaten zu verabreichen.

Ob eine Auffrischimpfung erforderlich ist, ist derzeit noch nicht bekannt.

Anwendung bei Kindern: Die Anwendung von Gardasil® bei Kindern unter 9 Jahren wird nicht empfohlen, da hier keine hinreichenden Daten zur Immunogenität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorliegen (siehe Abschnitt 5.1).

Der Impfstoff ist intramuskulär zu verabreichen, vorzugsweise im Bereich des Musculus deltoideus am Oberarm oder im oberen anterolateralen Bereich des Oberschenkels.

Gardasil® darf nicht intravasal verabreicht werden. Da zur subkutanen und intradermalen Verabreichung keine Daten vorliegen, werden diese Anwendungsarten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder gegen einen der sonstigen Bestandteile.

Personen, die nach der Gabe einer Dosis Gardasil® Symptome entwickeln, die auf eine Überempfindlichkeit hinweisen, sollten keine weitere Dosis Gardasil® erhalten.

Die Verabreichung von Gardasil® sollte verschoben werden, wenn die zu impfende Person an einer akuten, schweren, fieberhaften Erkrankung leidet. Eine leichte Infektion, zum Beispiel der oberen Atemwege, oder eine leichte Temperaturerhöhung ist jedoch keine Kontraindikation für eine Impfung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten für den Fall seltener anaphylaktischer Reaktionen nach Gabe des Impfstoffs geeignete Behandlungsmöglichkeiten unmittelbar zur Verfügung stehen.

Wie bei allen Impfstoffen schützt die Impfung mit Gardasil® möglicherweise nicht alle geimpften Personen. Zudem schützt Gardasil® nur vor Erkrankungen, die durch die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 verursacht werden. Daher sollten geeignete Maßnahmen zum Schutz vor sexuell übertragbaren Krankheiten beibehalten werden.

Eine therapeutische Wirkung wurde für Gardasil® nicht nachgewiesen. Der Impfstoff ist daher nicht zur Therapie von Zervixkarzinomen, hochgradigen Dysplasien der Zervix, Vulva und Vagina oder Genitalwarzen indiziert. Der Impfstoff ist ebenfalls nicht dafür vorgesehen, die Progression bereits bestehender anderer HPV assoziierter Läsionen zu verhindern.

Die Impfung ist kein Ersatz für Routineuntersuchungen zur Gebärmutterhalskrebs-Vorsorge. Da kein Impfstoff zu 100 % wirksam ist und Gardasil® weder vor Erkrankungen, die durch andere als die Impfstoff-HPV-Typen verursacht werden, noch vor bereits bestehenden HPV-Infektionen schützt, bleiben Routineuntersuchungen zur Gebärmutterhalskrebs-Vorsorge äußerst wichtig und sollten entsprechend den lokalen Empfehlungen durchgeführt werden.

Zur Anwendung von Gardasil® bei Personen mit eingeschränkter Immunfunktion liegen keine Daten vor. Personen, deren Immunfunktion aufgrund einer Therapie mit stark wirksamen Immunsuppressiva, eines genetischen Defekts, einer HIV-Infektion oder aufgrund anderer Ursachen eingeschränkt ist, entwickeln möglicherweise keine Immunantwort auf den Impfstoff.

Der Impfstoff sollte an Personen mit Thrombozytopenie oder einer anderen Blutgerinnungsstörung nur mit Vorsicht verabreicht werden, da bei diesen Personen nach einer intramuskulären Gabe eine Blutung auftreten kann.

Derzeit ist nicht bekannt, wie lange die Schutzwirkung anhält. Es wurde eine anhaltende protektive Wirksamkeit über einen Zeitraum von 4,5 Jahren nach Abschluss des 3-Dosen-Impfschemas nachgewiesen. Folgestudien über einen darüber hinausgehenden Beobachtungszeitraum werden zurzeit durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In allen klinischen Studien wurden Personen ausgeschlossen, die in einem Zeitraum von 6 Monaten vor der ersten Impfdosis Immunglobuline oder Blutprodukte erhalten hatten.

Zeitgleiche Gabe mit anderen Impfstoffen

Die zeitgleiche Gabe von Gardasil® (jedoch an unterschiedlichen Injektionsstellen bei injizierbaren Impfstoffen) mit einem rekombinanten Hepatitis B-Impfstoff beeinflusste die Immunantwort auf die HPV-Typen nicht. Die Seroprotektionsraten (der Anteil der geimpften Personen, die eine schützende anti-HBs-Antikörperkonzentration ≥ 10 mIE/ml erreichten) waren nicht beeinträchtigt (96,5 % bei zeitgleicher Gabe und 97,5 % bei alleiniger Gabe eines Hepatitis B-Impfstoffs). Die geometrischen Mittelwerte der anti-HBs-Antikörperkonzentrationen waren bei der zeitgleichen Verabreichung niedriger. Ob dies eine klinische Bedeutung hat, ist nicht bekannt.

Die zeitgleiche Gabe von Gardasil® mit anderen Impfstoffen als rekombinanten Hepatitis B-Impfstoffen wurde nicht untersucht.

Gabe mit hormonellen Kontrazeptiva

In klinischen Studien verwendeten 57,5 % der mit Gardasil® geimpften Frauen (im Alter von 16 bis 26 Jahren) hormonelle Kontrazeptiva. Die Anwendung hormoneller Kontrazeptiva scheint die Immunantwort auf Gardasil® nicht zu beeinflussen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es wurden keine spezifischen Studien zur Verabreichung des Impfstoffs an schwangere Frauen durchgeführt. Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms vor Erteilung der Zulassung berichteten jedoch 2.266 Frauen (1.115 in der Gardasil®-Gruppe und 1.151 in der Placebogruppe) jeweils über mindestens eine Schwangerschaft. Der Anteil von Schwangerschaften mit unerwünschtem Ausgang war in beiden Gruppen (Gardasil®-Gruppe und Placebogruppe) vergleichbar. Bei Schwangerschaften mit einem vermuteten Schwangerschaftsbeginn

innerhalb von 30 Tagen nach der Impfung wurden in der Gardasil®-Gruppe 5 Fälle kongenitaler Anomalien beobachtet und kein Fall in der Placebogruppe. Im Gegensatz dazu wurden bei Schwangerschaften mit einem vermuteten Schwangerschaftsbeginn mehr als 30 Tage nach Impfung in der Gardasil®-Gruppe 10 Fälle kongenitaler Anomalien beobachtet und 16 Fälle in der Placebogruppe. Die Formen der beobachteten Anomalien entsprachen denen, die allgemein bei Schwangerschaften von Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren auftreten.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Die Daten, die zur Anwendung von Gardasil® in der Schwangerschaft vorliegen, lassen kein Signal in Bezug auf die Sicherheit erkennen. Die vorliegenden Daten reichen jedoch nicht aus, die Anwendung von Gardasil® während der Schwangerschaft zu empfehlen. Die Impfung sollte daher erst nach Ende der Schwangerschaft durchgeführt werden.

In klinischen Studien erhielten insgesamt 995 stillende Mütter Gardasil® oder Placebo. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen bei der Mutter und ihrem Säugling war in der Gardasil®-Gruppe und in der Placebogruppe vergleichbar. Darüber hinaus war die Immunogenität des Impfstoffs bei stillenden Müttern mit der Immunogenität des Impfstoffs bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Impfung nicht gestillt haben, vergleichbar.

Gardasil® kann stillenden Frauen verabreicht werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

In 5 klinischen Studien (davon 4 placebokontrolliert) erhielten die Probanden bei Studieneinschluss und ungefähr 2 und 6 Monate später Gardasil® oder Placebo. Nur wenige Probanden (0,2 %) brachen ihre Studienteilnahme aufgrund von Nebenwirkungen ab. Die Verträglichkeit wurde entweder bei allen Studienteilnehmern (4 Studien) oder bei einer vorher festgelegten Untergruppe (eine Studie) über einen Zeitraum von jeweils 14 Tagen nach jeder Dosis Gardasil® oder Placebo aktiv abgefragt und in Probanden-Tagebüchern dokumentiert. Auf diese Weise wurden die Nebenwirkungen bei 6.160 Probanden der Gardasil®-Gruppe (5.088 weiblich von 9 bis 26 Jahren und 1.072 männlich von 9 bis 15 Jahren bei Studieneinschluss) und bei 4.064 Probanden der Placebogruppe erfasst.

Die folgenden impfstoffassoziierten Nebenwirkungen wurden bei Probanden, die Gardasil® erhielten, mit einer Häufigkeit von mindestens 1,0 % und häufiger als bei den Placeboempfängern beobachtet. Sie werden nach Häufigkeiten aufgeführt, die wie folgt definiert sind:

[Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), einschließlich Einzelfälle]

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Fieber

Sehr häufig: An der Injektionsstelle: Erythem, Schmerz, Schwellung

Häufig: An der Injektionsstelle: Blutung, Pruritus

Darüber hinaus wurden folgende Nebenwirkungen in klinischen Studien vom Prüfarzt als impfstoff- bzw. placeboassoziiert eingestuft, deren Häufigkeiten unter 1 % lagen:

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Sehr selten: Bronchospasmus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Urtikaria

Sieben Fälle (0,06 %) von Urtikaria wurden in der Gardasil®-Gruppe berichtet, 17 Fälle (0,18 %) in der Gruppe, die adjuvanshaltiges Placebo erhielt.

In den klinischen Studien, in denen die Verträglichkeit während der bis zu 4 Jahre dauernden Nachbeobachtungszeit ermittelt wurde, berichteten die Probanden sämtliche neu auftretenden gesundheitlichen Veränderungen. Von den 11.813 Gardasil®-Empfängern und den 9.701 Placebo-Empfängern wurden insgesamt 8 Fälle unspezifischer Arthritis berichtet, davon 6 Fälle in der Gardasil®-Gruppe und 2 Fälle in der Placebogruppe.

4.9 Überdosierung

Es wurden Fälle von Überdosierungen mit Gardasil® berichtet. Das Nebenwirkungsprofil nach Überdosierung war generell vergleichbar mit dem nach einer empfohlenen Einzeldosis Gardasil®.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Viraler Impfstoff, ATC-Code: J07BM01

Wirkmechanismus

Gardasil® ist ein nicht infektiöser, rekombinanter, tetravalenter Impfstoff, der aus hochgereinigten virusähnlichen Partikeln (VLPs⁶) des Hauptkapsidproteins L1 der HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 hergestellt wird. Die VLPs enthalten keine virale DNA und sind daher nicht in der Lage, Zellen zu infizieren, sich zu vermehren oder Erkrankungen hervorzurufen. HPV infiziert nur Menschen; Tierversuche mit analogen Papillomviren lassen jedoch den Schluss zu, dass die Wirksamkeit der L1-VLP-Impfstoffe durch die Ausbildung einer humoralen Immunantwort vermittelt wird.

Von den Impfstoff-HPV-Typen sind

- die HPV-Typen 16 und 18 für etwa 70 % der hochgradigen Dysplasien der Zervix (CIN 2/3) und der Adenocarcinomata in situ (AIS⁷) sowie für etwa 70 % der hoch-

gradigen Dysplasien der Vulva (VIN 2/3) bei jungen prämenopausalen Frauen verantwortlich. Die HPV-Typen 16 und 18 sind außerdem für die Mehrzahl der hochgradigen vaginalen Läsionen des Plattenepithels (ValN⁸ 2/3) verantwortlich. Die übrigen 20 bis 30 % der Fälle von CIN 2/3, VIN 2/3 und ValN 2/3 sind auf andere als die Impfstoff-HPV-Typen zurückzuführen. CIN 3 gilt allgemein als unmittelbare Vorstufe des invasiven Zervixkarzinoms. VIN 3 ist ein wichtiger Risikofaktor für Vulvakarzinome bei jungen prämenopausalen Frauen, die mit onkogenen HPV-Typen infiziert sind.

- die HPV-Typen 6 und 11 für etwa 90 % aller Genitalwarzen verantwortlich
- die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 für etwa 35 bis 50 % der CIN 1 oder niedriggradigen Dysplasien der Zervix verantwortlich

Klinische Studien

Die Wirksamkeit von Gardasil® wurde in 4 placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten klinischen Studien der Phasen II und III mit insgesamt 20.541 Frauen von 16 bis 26 Jahren bewertet. Bei diesen Frauen wurde vor Studieneinschluss bzw. vor der Impfung kein Screening auf eine vorbestehende HPV-Infektion durchgeführt.

Zu den primären Endpunkten für den Nachweis der protektiven Wirksamkeit zählten HPV 6, 11, 16 bzw. 18 assoziierte Läsionen der Vulva und Vagina (Genitalwarzen, VIN, ValN) sowie CIN jeglichen Schweregrades (Studie 013, Future I), HPV 16 bzw. 18 assoziierte CIN 2/3 und AIS (Studie 015, Future II), HPV 6, 11, 16 bzw. 18 assoziierte persistierende Infektionen (Studie 007) sowie HPV 16 assoziierte persistierende Infektionen (Studie 005).

Zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) Grad 2/3 (mittel- bis hochgradige Dysplasien) wurden in den klinischen Studien als Surrogatmarker für das Zervixkarzinom verwendet.

Prophylaktische Wirksamkeit

Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde für die Per-Protocol-Efficacy (PPE)-Gruppe durchgeführt (n = Probanden, die innerhalb eines Jahres nach Studieneinschluss alle 3 Impfungen erhalten hatten, bei denen keine schwerwiegenden Prüfplanverletzungen vorlagen und die vor der 1. Impfdosis bis 1 Monat nach der 3. Impfdosis (definiert als Besuch in Monat 7) negativ für die entsprechenden HPV-Typen waren). Die Wirksamkeit wurde berechnet beginnend ab dem Besuch in Monat 7. Insgesamt waren 73 % der Probanden bei Studieneinschluss negativ (PCR-negativ und seronegativ) für alle 4 HPV-Typen.

Wirksamkeit bei Probanden, die für die entsprechenden Impfstoff-HPV-Typen negativ waren

Die Wirksamkeit für die entsprechenden Endpunkte bei der Per-Protocol-Gruppe sind in Tabelle 1 dargestellt.

⁶VLPs: virus-like particles

⁷AIS: adenocarcinomata in situ

⁸ValN: vaginal intraepithelial neoplasia

Tabelle 1: Untersuchung der Wirksamkeit von Gardasil® gegen CIN 2/3 und Genitalwarzen in der PPE-Gruppe

	Gardasil®		Placebo		% Wirksamkeit (95 % KI)
	n	Anzahl der Fälle	n	Anzahl der Fälle	
HPV 16 bzw. HPV 18 assoziierte CIN 2/3 oder AIS					
Studie 005*	755	0	750	12	100,0 (65,1; 100,0)
Studie 007	231	0	230	1	100,0 (< 0,0; 100,0)
Studie 013	2200	0	2222	19	100,0 (78,5; 100,0)
Studie 015	5301	0	5258	21	100,0 (80,9; 100,0)
<i>Kombinierte Auswertung der Studien</i>	8487	0	8460	53	100,0 (92,9; 100,0)
HPV 6/11/16/18 assoziierte Genitalwarzen					
Studie 007	235	0	233	3	100,0 (< 0; 100,0)
Studie 013	2261	0	2279	29	100,0 (86,4; 100,0)
Studie 015	5401	1	5387	59	98,3 (90,2; 100,0)
<i>Kombinierte Auswertung der Studien</i>	7897	1	7899	91	98,9 (93,7; 100,0)

* Es wurde nur die HPV 16 L1-VLP-Komponente von Gardasil® untersucht.

Tabelle 2: Wirksamkeit von Gardasil® in der modifizierten Intention-To-Treat (ITT)-Gruppe (Frauen ohne Berücksichtigung des entsprechenden HPV-Status bei Studieneinschluss)

Endpunkte	Gardasil® oder HPV 16 L1-VLP-Impfstoff		Placebo		% Rückgang (95 % KI)
	n	Fälle	n	Fälle	
HPV 16/18 assoziierte CIN 2/3 oder AIS*	9831	122	9896	201	39,0 (23,3; 51,7)
HPV 16/18 assoziierte VIN 2/3*	8954	7	8962	18	61,0 (2,1; 86,2)
HPV 6/11/16/18 assoziierte Genitalwarzen*	8954	58	8962	184	68,5 (57,5; 77,0)

* Kombinierte Auswertung der Studien 005, 007, 013 und 015

* Kombinierte Auswertung der Studien 007, 013 und 015

Die Wirksamkeit von Gardasil® gegen HPV 6, 11, 16 bzw. 18 assoziierte CIN (1, 2, 3) oder AIS betrug 100 % (97,5 % KI: 87,4; 100,0) in Studie 013 — die genannten Erkrankungen waren in dieser Studie die primären Endpunkte — und 95,2 % (95 % KI: 87,2; 98,7) in der kombinierten Auswertung der Studien.

Die Wirksamkeit von Gardasil® gegen HPV 6, 11, 16 bzw. 18 assoziierte CIN 1 betrug 100 % (95 % KI: 84,1; 100,0) in Studie 013 und 93,1 % (95 % KI: 81,4; 98,2) in der kombinierten Auswertung der Studien.

In der integrierten Auswertung (Studien 007, 013, 015) war die Wirksamkeit von Gardasil® gegen HPV 6, 11, 16 bzw. 18 assoziierte hochgradige Läsionen der Vulva (VIN 2/3) 100 % (95 % KI: 41,4; 100,0). Die Wirksamkeit von Gardasil® gegen hochgradige Läsionen der Vagina (VaIN 2/3) erreichte keine statistische Signifikanz. Insgesamt gab es 8 Fälle von VIN 2/3 und 5 Fälle von VaIN 2/3, die alle in der Placebogruppe auftraten.

Die Wirksamkeit gegen persistierende HPV 16-Infektionen betrug 93,3 % (95 % KI: 79,1; 98,7) in Studie 005. Eine persistierende Infektion wurde definiert als eine Infektion über einen Zeitraum von 12 Monaten (d. h. mindestens 2 positive Proben in einem Zeitabstand von mindestens 12 Monaten). In Studie 007 war die Wirksamkeit von Gardasil® gegen persistierende Infektionen durch HPV 16 oder 18 100 % (95 % KI: 43,3; 100,0). Insgesamt gab es 6 Fälle persistierender HPV 16-Infektionen und 2 Fälle persistierender HPV 18-Infektionen, die alle in der Placebogruppe auftraten.

Wirksamkeit bei Probanden mit bestehender oder vorangegangener Infektion

Für Probanden, die bei Studieneinschluss PCR-positiv und/oder seropositiv waren, gibt es keinen hinreichenden Beleg für einen Schutz vor Erkrankungen durch die entsprechenden HPV-Typen. Personen, die sich vor der Impfung bereits mit einem oder mehre-

ren Impfstoff-HPV-Typen infiziert hatten, waren jedoch vor einer klinischen Erkrankung durch die übrigen Impfstoff-HPV-Typen geschützt.

Die Ergebnisse einer modifizierten Probandengruppe [Intention-To-Treat (ITT)-Gruppe] von Frauen, die ohne Berücksichtigung des entsprechenden HPV-Status an Tag 1 mindestens eine Dosis des Impfstoffs erhalten hatten, sind in Tabelle 2 dargestellt. Erkrankungsfälle wurden ab 1 Monat nach der 1. Dosis gezählt. Bei Studieneinschluss glich die Prävalenz von HPV-Infektionen und -Erkrankungen in dieser Gruppe annähernd der Prävalenz in der weiblichen Gesamtbevölkerung.

Die Wirksamkeit von Gardasil® gegen HPV 6, 11, 16 bzw. 18 assoziierte CIN (1, 2, 3) oder AIS betrug in dieser Probandengruppe 46,4 % (95 % KI: 35,2; 55,7).

Insgesamt hatten 12 % aller Probanden an Tag 1 einen auffälligen Pap-Test, der den Verdacht auf eine CIN nahe legte. Die Wirksamkeit war bei Probanden, die einen auffälligen Pap-Test an Tag 1 aufwiesen und zu diesem Zeitpunkt negativ für die entsprechenden Impfstoff-HPV-Typen waren, unvermindert hoch. Bei Probanden, die einen auffälligen Pap-Test an Tag 1 aufwiesen und zu diesem Zeitpunkt bereits mit den entsprechenden Impfstoff-HPV-Typen infiziert waren, wurde keine Wirksamkeit des Impfstoffs festgestellt.

Immunogenität

Assays zur Bestimmung der Immunantwort
Für HPV-Impfstoffe kann bisher keine schützende Mindest-Antikörperkonzentration festgelegt werden.

Die Immunogenität von Gardasil® wurde an 8.915 (Gardasil® n = 4.666, Placebo n = 4.249) Frauen von 18 bis 26 Jahren und 3.400 weiblichen (Gardasil® n = 1.471, Placebo n = 583) und männlichen (Gardasil® n = 1.071, Placebo n = 275) Jugendlichen von 9 bis 17 Jahren ermittelt.

Die Immunogenität jedes einzelnen Impfstoff-HPV-Typs wurde mittels eines typspezifischen, kompetitiven Immunoassays, der auf Luminex basiert (cLIA⁹), mit typspezifischen Standards bestimmt. Dieser Assay misst für jeden HPV-Typ die Antikörper gegen neutralisierende Epitope.

Immunantwort auf Gardasil®

Insgesamt betrug die Serokonversionsraten 1 Monat nach der 3. Impfdosis über alle untersuchten Altersgruppen der Gardasil®-Gruppe 99,9 % für anti-HPV 6; 99,8 % für anti-HPV 11; 99,8 % für anti-HPV 16 und 99,6 % für anti-HPV 18. Gardasil® induzierte 1 Monat nach der 3. Dosis bei allen getesteten Altersgruppen hohe geometrische Mittelwerte (GMT) anti-HPV-Titer.

Bei Probanden, bei denen eine HPV-Infektion ausgeheilt war (seropositiv, PCR-negativ), waren die anti-HPV-Antikörperkonzentrationen in der Placebogruppe deutlich niedriger als in der Impfstoffgruppe. Darüber hinaus blieben die anti-HPV-Antikörperkonzentrationen bei den Probanden, die den

⁹cLIA: competitive Luminex-based immunoassay

Impfstoff erhalten hatten, in der Langzeit-Nachbeobachtung der Phase III-Studien höher.

Übertragbarkeit der Wirksamkeitsdaten von Gardasil® von jungen erwachsenen Frauen auf Kinder und Jugendliche

In einer klinischen Studie (Studie 016) wurde die Immunogenität von Gardasil® bei 10- bis 15-jährigen Jungen und Mädchen verglichen mit der Immunogenität bei 16- bis 23-jährigen jungen Frauen. In der Impfstoffgruppe betrug die Serokonversionsrate 1 Monat nach der 3. Dosis 99,1 bis 100 % für alle Impfstoff-Typen.

Tabelle 3 vergleicht die anti-HPV-GMTs¹⁰ gegen die Typen 6, 11, 16 und 18 von 10- bis 15-jährigen Jungen und Mädchen 1 Monat nach der 3. Dosis mit denen von 16- bis 26-jährigen Frauen.

Die anti-HPV-Immunantworten waren in Monat 7 bei den 9- bis 15-jährigen Jungen und Mädchen nicht niedriger als bei den 16- bis 26-jährigen Frauen, bei denen die Wirksamkeit in den Phase III-Studien nachgewiesen wurde. Die Immunogenität war altersabhängig: die anti-HPV-Antikörperkonzentrationen waren in Monat 7 bei unter 12-Jährigen signifikant höher als bei über 12-Jährigen.

Aus der Vergleichbarkeit der Immunogenität kann abgeleitet werden, dass die Wirksamkeit von Gardasil® auf 9- bis 15-jährige Mädchen übertragbar ist.

Die Immunogenität und Unbedenklichkeit von Gardasil® wurden bei 9- bis 15-jährigen Jungen nachgewiesen. Die protektive Wirksamkeit bei Männern wurde nicht untersucht.

Persistenz

Bei den Probanden in Studie 007 wurden in Monat 7 die höchsten anti-HPV-GMTs für die Typen 6, 11, 16 und 18 gemessen. Die GMTs nahmen bis Monat 24 ab und blieben dann mindestens bis Monat 60 auf einem stabilen Niveau. In Phase III-Studien beträgt der Beobachtungszeitraum derzeit bei jungen Frauen 2 Jahre und bei Jugendlichen 18 Monate. Die genaue Dauer der Immunität nach Verabreichung aller 3 Impfdosen ist derzeit noch nicht bekannt.

Nachweis einer anamnestic Immunantwort (Immunologisches Gedächtnis)

Eine anamnestic Immunantwort wurde bei Geimpften nachgewiesen, die vor der Impfung seropositiv für die entsprechenden HPV-Typen waren. Darüber hinaus entwickelte eine Untergruppe von geimpften Personen, die 5 Jahre nach der ersten Dosis der Impfserie eine weitere Dosis Gardasil® erhielten, eine rasch einsetzende und stark ausgeprägte anamnestic Immunantwort, die weit über den anti-HPV-GMTs lag, die 1 Monat nach der 3. Dosis gemessen wurden.

Tabelle 3: Ergebnisse zur Untersuchung der Immunogenität bei 9- bis 15-jährigen Jungen und Mädchen im Vergleich zu 16- bis 26-jährigen Frauen (Per-Protocol-Gruppe), Antikörperkonzentrationen bestimmt mittels cLIA

	9- bis 15-jährige Jungen (Studien 016 und 018)		9- bis 15-jährige Mädchen (Studien 016 und 018)		16- bis 26-jährige Frauen (Studien 013 und 015)	
	N	GMT (95 % KI)	n	GMT (95 % KI)	n	GMT (95 % KI)
HPV 6	901	1038 (975; 1105)	927	931 (877; 989)	2827	542 (527; 559)
HPV 11	901	1392 (1304; 1485)	927	1306 (1226; 1390)	2827	766 (741; 793)
HPV 16	900	6091 (5640; 6579)	929	4945 (4584; 5335)	2707	2314 (2206; 2427)
HPV 18	905	1359 (1256; 1470)	932	1046 (971; 1127)	3040	461 (444; 478)

GMT — Geometric mean titer in mMU/ml (mMU = milli-Merck units)

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Studien sind für Impfstoffe nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien nach Einzeldosen und bei wiederholter Gabe sowie Studien zur lokalen Verträglichkeit lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Gardasil® induzierte bei trächtigen Ratten nach Gabe einer oder mehrerer intramuskulärer Injektionen eine spezifische Antikörperantwort auf die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18. Antikörper gegen alle vier HPV-Typen wurden während der Trächtigkeit und möglicherweise durch Säugen auf die Jungtiere übertragen. Es gab keine Anzeichen für impfstoffassoziierte Auswirkungen auf die Entwicklung, das Verhalten, die Reproduktionsfähigkeit oder die Fertilität der Nachkommen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
L-Histidin
Polysorbat 80
Natriumborat
Wasser für Injektionszwecke

Adjuvans siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Die Fertigspritze in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glasart 1) mit Kolbenstopfen (Bromobutylelastomer, beschichtet mit silikonisiertem FluroTec®, oder nicht beschichtetes Chlorobutylelastomer) und Verschlusskappe (Bromobutylelastomer), mit Kanülenschutzvorrichtung, ohne Kanüle oder mit einer oder zwei beigegepackten Kanülen — in Packungsgrößen zu 1 × 1, 10 × 1 oder 20 × 1 Dosis.

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glasart 1) mit Kolbenstopfen (Bromobutylelastomer, beschichtet mit silikonisiertem FluroTec®, oder nicht beschichtetes Chlorobutylelastomer) und Verschlusskappe (Bromobutylelastomer), ohne Kanülenschutzvorrichtung, ohne Kanüle oder mit einer oder zwei beigegepackten Kanülen — in Packungsgrößen zu 1 × 1 oder 10 × 1 Dosis.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

¹⁰GMT: geometric mean titer

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Impfstoff liegt gebrauchsfertig vor; es ist keine Verdünnung oder Rekonstitution erforderlich. Die empfohlene Impfdosis muss vollständig verabreicht werden.

Vor Gebrauch gut schütteln. Gründliches Schütteln unmittelbar vor der Anwendung ist erforderlich, um die Impfstoffsuspension homogen zu halten.

Parenterale Arzneimittel sollten vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Das Produkt ist zu verwerfen, wenn Partikel oder Verfärbungen sichtbar sind.

Gebrauch der Fertigspritze

HINWEIS: Bitte verwenden Sie zur Injektion eine der beigelegten Kanülen. Auf der Spritze befinden sich zwei Abziehetiketten mit Angabe der Chargen-Bezeichnung, des Verfalldatums und des Produktnamens.

Entsorgung

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

Anweisungen für den Gebrauch der Einzeldosis-Fertigspritze mit Kanülenschutzvorrichtung

Die Kanülenschutzvorrichtung ist so beschaffen, dass die Kanüle nach erfolgter Injektion durch Loslassen des Spritzenkolbens vollständig umschlossen wird.

Aufsetzen der Kanüle

Entfernen Sie die Verschlusskappe der Spritze. Halten Sie die Spritze zur Fixierung mit zwei Fingern an den beiden Antirotationsknöpfen fest. Setzen Sie die Luer-Kanüle auf und drehen Sie sie im Uhrzeigersinn, bis sie fest auf der Spritze sitzt. Entfernen Sie anschließend die Kanülenschutzkappe.

Falls Sie keine der beigelegten Kanülen verwenden, sollte die gewählte Kanüle genau auf die Spritze passen und nicht länger als 25 mm sein, um eine einwandfreie Funktion der Kanülenschutzvorrichtung zu gewährleisten.

Verabreichung des Impfstoffs

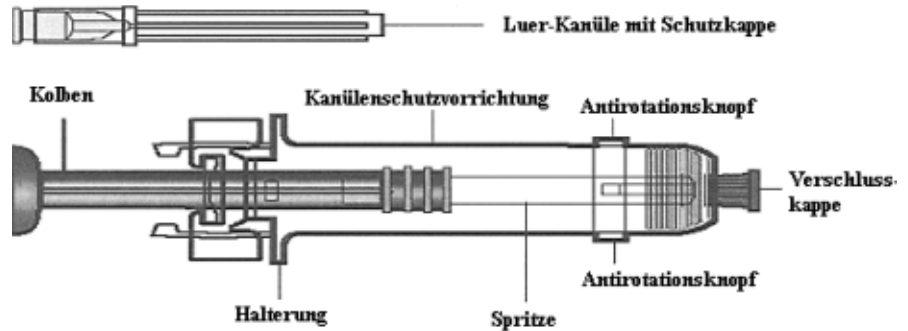
Verabreichen Sie die Injektion gemäß den Angaben aus Abschnitt 4.2 (Dosierung, Art und Dauer der Anwendung). Injizieren Sie den gesamten Inhalt der Spritze durch Druck auf den Kolben und halten Sie dabei die Spritze an den Halterungen fest.

Die Kanülenschutzvorrichtung wird nur dann aktiviert, wenn die gesamte Dosis injiziert wurde.

Lassen Sie erst nach Herausziehen der Kanüle den Kolben los, damit sich die Spritze nach hinten bewegen kann, bis die Kanüle vollständig von der Schutzvorrichtung umschlossen ist. Erst dann können die Abziehetiketten von der Spritze abgelöst werden.

Anweisungen für den Gebrauch der Einzeldosis-Fertigspritze ohne Kanülenschutzvorrichtung

Halten Sie den Spritzenkörper fest, setzen Sie die Luer-Kanüle auf und drehen Sie sie im Uhrzeigersinn, bis sie fest auf der Spritze sitzt.



7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Pasteur MSD SNC
8 rue Jonas Salk
F-69007 Lyon, Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/357/003-017

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20. 09. 2006

10. STAND DER INFORMATION

September 2006

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin